



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia**

**Titulación:**

Grado en Enfermería

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Tipo de trabajo:**

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

## **FACTORES DE RIESGO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA**

**Estudiante:**

Paula Martín Ávila

**Tutor:**

Ángel Luis Montejo González

**Salamanca, mayo 2020**

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN .....  | 1  |
| 1. INTRODUCCIÓN.....   | 3  |
| 2. OBJETIVOS.....  | 4  |
| 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....                               | 5  |
| 4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....  | 6  |
| 4.1. Principales factores de riesgo asociados al Trastorno del Espectro Autista..... | 6  |
| 4.1.1. Genes candidatos en el cromosoma 7 .....                                      | 6  |
| 4.1.1.1. FOXP2 .....   | 7  |
| 4.1.1.2. RAY1/ST7 .....  | 7  |
| 4.1.1.3. IMMP2L .....  | 7  |
| 4.1.1.4. RELN .....  | 7  |
| 4.1.2. Variación en el Número de Copias .....  | 8  |
| 4.1.3. Desregulación epigenética subyacente.....                                     | 10 |
| 4.1.3.1. METILACIÓN DEL ADN .....  | 10 |
| 4.1.3.1.1. MECP2 (Proteína de unión metil-CpG 2).....                                | 10 |
| 4.1.3.1.2. OXTR (Receptores de oxitocina) .....                                      | 11 |
| 4.1.3.1.3. SHANK 3 .....   | 11 |
| 4.1.3.2. MODIFICACIÓN DE HISTONAS Y REMODELACIÓN DE CROMATINA .....                  | 12 |
| 4.1.3.3. ARN NO CODIFICANTE.....   | 14 |
| 4.2. Factores ambientales y prenatales .....   | 14 |
| 4.2.1. Infección viral .....   | 15 |
| 4.2.2. Edad de los progenitores .....  | 15 |
| 4.2.3. Deficiencia de zinc.....  | 15 |
| 4.3. Influencia del sexo.....  | 16 |
| 4.4. Vacunas e intoxicaciones. ....  | 18 |
| 4.5. Otros factores de riesgo en estudio.....  | 20 |
| 4.6. Factores protectores / recomendaciones para reducir el número de casos.....     | 21 |
| 5. DISCUSIÓN Y/O CONCLUSIÓN .....  | 22 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA.....   | 24 |

*Con todo mi agradecimiento a mis padres y a toda mi familia, porque gracias a ellos  
he recorrido el camino hasta aquí y por apoyarme durante toda mi formación.*

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**TEA** – Trastorno del Espectro Autista

**DSM-5** – Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - 5

**FOXP2** – Cabeza de horquilla P2

**IMMP2L** –Subunidad 2 de peptidasa de membrana mitocondrial interna

**RELN** – Reelin

**SPCH1** – Trastorno del habla y el lenguaje 1

**AUTS1** – Susceptibilidad de autismo a 1

**SFARI** – Investigación del Autismo de la Fundación Simons

**CNV** – Variación del Número de Copias

**SNP** – Polimorfismo de Nucleótido Simple

**UBE3A** – Ubiquitina-proteína ligasa E3A

**ADN** – Ácido Desoxirribonucleico

**GABRB3** – Subunidad beta 3 del receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo

**AAFF2** – Miembro de la familia AF4 / FMR2 2

**NLGN2** – Neuroligina 2

**JMJD1C** – Dominio Jumonji que contiene 1C

**SNRPN** – Pequeño polipéptido nuclear de ribonucleoproteína N

**SNURF** – Marco de lectura ascendente SNRPN

**KCNJ10** – Subfamilia J del canal rectificador interno de potasio Miembro 10

**MECP2** – Proteína de unión metil-CpG 2

**OXTR** – Receptores de oxitocina

**SHANK 3** – SH3 y múltiples dominios de repetición de Anquirina 3

**H3K4me3** – Histona H3 trimetilada en lisina 4

**HIST1H1E** – Gen de la histona Grupo 1 Miembro E

**CHD8** – Proteína de unión al ADN de cromodominio helicasa 8

**ATP** – Adenosín Trifosfato

**ARID1B** – Dominio de interacción rica en AT 1B

**ADNP** – Neuroprotector dependiente de la actividad

**BCL11A** – Linfoma de células B / leucemia 11A

**SWI/SNF** – SWItch / sacarosa no fermentable

**ARN o RNA** – Ácido Ribonucleico

**miARN** – micro ARN, micro Ácido Ribonucleico

**col.** – colaboradores

**M:F** – Male : Female “masculino : femenino”

**Et al.** – et alii, “y otros”

**IoM** – Instituto de Medicina

**EPA** – Agencia de Protección Ambiental

**OMS** – Organización Mundial de la Salud

**AETAPI** – Asociación Española de Profesionales del Autismo

**VD** – Vitamina D

**SNC** – Sistema Nervioso Central

**B2AR** – Agonistas del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico

## **RESUMEN**

El TEA es un conjunto de trastornos del neurodesarrollo que conllevan dificultades en la comunicación y en la interacción social, además de un conjunto de actividades restringido y repetitivo. El TEA incluye el trastorno autista, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y el Síndrome de Asperger. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años y se trata de un trastorno multicausal en el que influyen gran variedad de factores, entre los cuales destacan: las alteraciones genéticas del cromosoma 7, las variaciones en el número de copias y algunos mecanismos epigenéticos. Además, los factores ambientales y prenatales como la infección viral, la edad de los progenitores y la deficiencia de zinc también influyen en su desarrollo.

Existen otros factores de riesgo sometidos a estudio como la influencia del sexo (por la mayor prevalencia en el sexo masculino), intoxicación por componentes presentes en vacunas como la triple vírica, el autismo “inducido” por el comportamiento de los padres, el déficit de vitamina D, fármacos agonistas del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico en embarazadas, una disfunción tiroidea materna y la exposición prenatal al alcohol.

Se encuentran en estudio posibles factores protectores frente al TEA como la lactancia materna y la adecuada ingesta materna de ácidos grasos poliinsaturados, ácido fólico, vitamina D, hierro y la hormona melatonina.

**Palabras clave:** autismo, TEA, epidemiología, etiología, factores de riesgo y genética.

## **ABSTRACT**

ASD is a set of neurodevelopmental disorders that lead to difficulties in communication and social interaction, as well as a restricted and repetitive set of activities. ASD includes autistic disorder, pervasive developmental disorder not specified, and Asperger's syndrome. Its prevalence has increased in recent years and it is a multicausal disorder that is influenced by a wide variety of factors, among which are: genetic alterations on chromosome 7, variations in copy number and some epigenetic mechanisms. In addition, environmental and prenatal factors such as viral infection, age of parents, and zinc deficiency also influence their development.

There are other risk factors under study such as the influence of sex (due to the higher prevalence in males), poisoning from components present in vaccines such as MMR, autism "induced" by parental behaviours, deficit vitamin D, beta-2-adrenergic receptor agonist drugs in pregnant women, maternal thyroid dysfunction, and prenatal alcohol exposure.

Possible protective factors against ASD are being studied, such as breastfeeding and adequate maternal intake of polyunsaturated fatty acids, folic acid, vitamin D, iron and the hormone melatonin.

**Key words:** Autism, ASD, Epidemiology, Etiology, Risk factors y Genetic.

## 1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un conjunto de trastornos del neurodesarrollo que conllevan dificultades en la comunicación y en la interacción social, además de un conjunto de intereses y actividades restringido y repetitivo(1).

El término TEA fue propuesto por la psiquiatra británica Lorna Wing (1928-2014), quien explicó el autismo como un trastorno de espectro, es decir, que incluye un amplio conjunto de síntomas, habilidades y niveles de discapacidad. Las personas que lo padecen tienen dificultad para comprender correctamente lo que otras personas piensan y sienten, de manera que no conciben de forma correcta el mundo exterior, lo que les dificulta expresarse, tanto con palabras como con gestos, expresiones faciales y tacto. (2)

Según la DSM-5(3) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5*), el término TEA incluye el trastorno autista, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y el síndrome de Asperger o de alto rendimiento.

Las **manifestaciones clínicas** pueden ser muy variadas y según la DSM-5 se clasificaron en tres dominios para facilitar del diagnóstico de los TEA:

- I. *Afectación de la interacción social*: dificultad para el uso de la comunicación no verbal como son el contacto visual, la expresión facial y la postura corporal; imposibilidad para establecer relaciones con pares en edad; dificultad para comunicar afecto e intereses; interés limitado sobre las reacciones y emociones de los demás.
- II. *Alteraciones en las habilidades de comunicación*: falta o retraso de la adquisición del lenguaje; dificultad para iniciar y mantener una conversación; empleo del lenguaje de manera repetitiva o estereotipada; imposibilidad del desarrollo de juegos de pretensión o imitación apropiados para su edad.
- III. *Presencia de patrones repetitivos o restrictivos en su comportamiento*: preocupación exacerbada por intereses poco usuales; sujetos de manera inflexible a hábitos o rutinas; estereotipias motoras; apego excesivo a partes de objetos.



El **diagnóstico** del TEA es confirmado cuando al presentar un total de seis o más comportamientos comprendidos en los tres dominios explicados, pero siempre deberán estar incluidos al menos dos comportamientos del primer dominio. Estos síntomas se pueden identificar entre los 6 y 12 meses de edad, pero son más evidentes a partir de los 18 meses. Aunque algunos de ellos como la hiper o hiporreactividad al medio, la irritabilidad, la hiper o hipoactividad y un déficit en el desarrollo de movimientos gruesos pueden ser identificados antes de los 6 meses, por lo que hay que tener en cuenta estos signos de alerta a la hora del diagnóstico precoz(3).

En lo que se refiere a la **prevalencia**, se ha observado un notable aumento en los casos, con una prevalencia promedio de 20.6/10.000 para el TEA (4). Sin embargo, estudios realizados en EE. UU. han alcanzado una tasa de prevalencia de 34/10.000 (5). Por el momento, los resultados de los diferentes estudios son muy dispares entre sí, pero todos coinciden en el aumento significativo de la prevalencia en los últimos años. no se conoce si la razón de este aumento se debe al incremento de la incidencia de los factores de riesgo sobre la población o a una mejora en los métodos de diagnóstico.

Autismo España (6) comenzó un estudio sociodemográfico en 2015 con el fin de conocer la prevalencia del TEA en España, ya que aún no dispone de una información veraz sobre ello y los datos existentes están desactualizados. Además, existe mucha heterogeneidad entre las diferentes Comunidades Autónomas, lo que aumenta la dificultad de la investigación. El estudio continúa en desarrollo y por el momento no existen datos.

## 2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de esta revisión bibliográfica es conocer los principales factores de riesgo asociados al Trastorno de Espectro Autista con el fin de establecen una serie de recomendaciones para promover la prevención y reducir su prevalencia.

Los **objetivos secundarios** son:

- Describir los factores ambientales y prenatales que influyen en el TEA.
- Conocer la influencia de los padres en el riesgo de padecer TEA.
- Determinar la diferencia entre ambos sexos.

- Explicar o desmentir la posible relación causal entre las vacunas y el TEA.
- Identificar posibles factores protectores y recomendaciones para prevenir el TEA y reducir el número de casos.

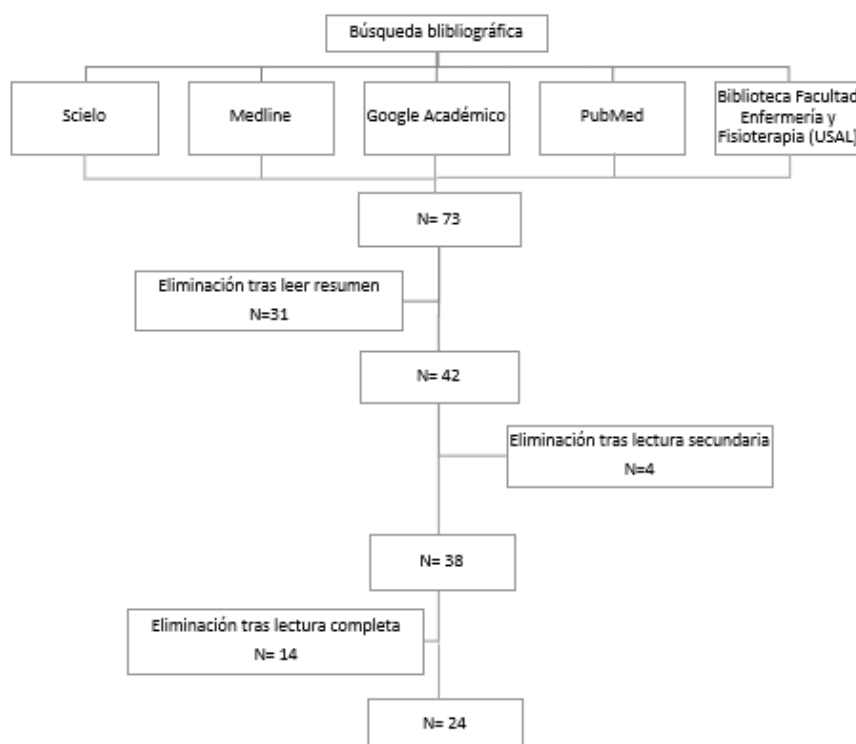
### 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Este estudio consiste en una revisión bibliográfica realizada mediante búsquedas sistemáticas soporte informático enfocándolo desde una perspectiva sanitaria y de la Enfermería.

En el desarrollo de la revisión bibliográfica han sido utilizadas las bases de datos de literatura científica: PUBMED, MEDLINE, bases de datos contenidas en la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III: SCIELO, buscadores como Google Académico, la páginas oficiales: Autismo España, OMS; y el libro DSM-5 publicado por la APA.

Las palabras de búsqueda utilizadas para la búsqueda han sido Autism, ASD, Epidemiology, Etiology, Risk factors y Genetic.

Se incluyeron estudios publicados tanto en inglés como en castellano. Fueron seleccionados 24 estudios publicados entre 1998 y 2020.



## 4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 4.1. Principales factores de riesgo asociados al Trastorno del Espectro Autista

Debido a que el TEA es un trastorno del desarrollo neurológico, las **alteraciones genéticas** están consideradas como la principal causa de los TEA, y por ello, se ha estudiado detalladamente la influencia del aspecto genético en cada síntoma característico de TEA para tratar de identificar cómo influyen los genes en la patogénesis.

Según un completo estudio genético realizado por la *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* en 2010 (7), los genes implicados en la etiología del autismo son: FOXP2, RAY1 / ST7, IMMP2L y RELN en 7q22-q33. Estos genes están involucrados en enfermedades asociadas con el autismo, como son el complejo de esclerosis tuberosa, neurofibromatosis y el síndrome de X frágil.

#### 4.1.1. Genes candidatos en el cromosoma 7

El *International Molecular Genetic Study of Autism Consortium* (8) realizó un estudio internacional en 99 familias con el objetivo de dar un paso importante hacia la identificación de genes que predisponen al autismo. El estudio señaló las regiones más probablemente relacionadas con el TEA en seis cromosomas: 4,7,10,16,19 y 22; siendo el cromosoma 7 el más significativo, y el 16p el segundo más significativo.

Por otra parte, los estudios de asociación de todo el genoma sugirieron que SPCH1 y AUTS1 (locus de susceptibilidad al autismo), que incluyen RELN, IMMP2L, FOXP2 y RAY1/ST7, son los loci responsables de los trastornos lenguaje en pacientes con TEA. (7)

| Locus             | Gen  | Función   |
|-------------------|------|---|
| 7q22.1<br>(AUTS1) | RELN | Durante el desarrollo: regulación de la corticogénesis y el posicionamiento de las células neurales.<br>Cerebro adulto: neurogénesis. |

|                    |                   |         |   |
|--------------------|-------------------|---------|---|
| <b>Cromosoma 7</b> | 7q31.1<br>(SPCH1) | IMMP2L  | Relacionado con el trastorno neuropsiquiátrico acompañado de múltiples tics motores y fónicos involuntarios.                                  |
|                    | 7q31.1<br>(SPCH1) | FOXP2   | Necesario para la imitación vocal y el aprendizaje motor relacionado. Las mutaciones pueden causar trastornos graves del habla y el lenguaje. |
|                    | 7q31.2<br>(SPCH1) | RAY/ST7 | Un nuevo gen identificado en el cromosoma 7 q31 que se ve interrumpido por un punto de ruptura de translocación en un individuo autista. (7)  |

**Tabla 1.** Loci responsables de TEA en el cromosoma 7.(7)

#### *4.1.1.1.FOXP2*

La mutación heterocigótica de este gen da lugar a trastornos graves del lenguaje. Sin embargo, el estudio de asociación de casos y controles en pacientes españoles con TEA demostró que las variaciones de FOXP2 no tenían relación directa con los TEA.(7)

#### *4.1.1.2.RAY1/ST7*

No se encontraron variantes específicas en la región de codificación en 27 individuos con TEA, lo que significa que no existe una asociación con la etiología del TEA en la secuencia de codificación.(7)

#### *4.1.1.3.IMMP2L*

Según el estudio (7), IMMP2L es el gen más frecuentemente asociado al autismo porque está relacionado con el Síndrome de Gilles de la Tourette, el cual posee un fenotipo superpuesto con el TEA. La deficiencia de IMMP2L, según el estudio de Fabian y col. realizado con ratones, produce efectos conductuales dependientes de la dosis genética y del sexo. Pero no se observó ninguna mutación de codificación en pacientes con TEA y por ello, puede no ser un gen causante del TEA.

#### *4.1.1.4.RELN*

Gen encargado de la formación de la estructura cerebral, debido a que su proteína de señalización participa en la migración de diferentes células neuronales y en el

desarrollo de conexiones neuronales. Por lo tanto, la reducción de los niveles sanguíneos de RELN podría ser la causa del TEA entre otras enfermedades neurológicas (Alzheimer, esquizofrenia). Además, numerosos estudios apoyan la hipótesis que presenta el gen RELN como contribuyente potencial para este trastorno.

Por otra parte, el gen RELN podría participar en la regulación transcripcional, y las repeticiones largas de GGC se correlacionarían con una mayor vulnerabilidad a padecer TEA. Una revisión de 2013 realizada por Wang y col. concluyó que rs362691 SNP en RELN contribuyó más al riesgo de TEA que rs736707 o variantes de repetición de GGC.

Además, según la base de datos de puntajes genéticos realizada por la *Investigación del Autismo de la Fundación Simons* (SFARI), el gen RELN es el único que parece tener una fuerte asociación con el TEA en 7q.(7)

#### **4.1.2. Variación en el Número de Copias**

La principal etiología genética de los TEA son los cambios en la expresión genética que participan en el desarrollo neuronal. Estos cambios pueden ser causados por CNV (Variación en el Número de Copias), que son un fenómeno en el que partes del genoma se repiten de individuo a individuo por delección, duplicación, translocación e inversión. El 7% de las familias con TEA que participaron en el estudio (7) estaban asociadas con CNV de novo.

| Locus                 | Función  | Genes                                    | Variación   |
|-----------------------|--|--|-------------|
| 3q21.1<br>-<br>3q21.2 | Anormalidades en la maduración neuronal y potenciación a largo plazo en el cerebro, macrocefalia, discapacidad intelectual y dismorfismo facial. | KALRN                                    | Duplicación |
| 5p14.1                | Moléculas neuronales de adhesión celular.  | Cadherin 10 (CDH10)<br>Cadherin 9 (CDH9) | Delección   |

|                 |   |                                     |                         |
|-----------------|---|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>6q14.3</b>   | Problemas de aprendizaje, discapacidad intelectual, problemas de comportamiento.  | ZNF292<br>(zinc finger protein 292) | Deleción                |
| <b>12q24.23</b> | Células neuronales y "microexones" neuronales mal regulados en el cerebro.  | nSR100/SRRM4                        |                         |
| <b>16p11.2</b>  | Disminución de la proliferación de progenitores neuronales, aumento de la muerte celular durante el desarrollo del cerebro, microcefalia. | KCTD13                              | Deleción<br>Duplicación |
| <b>16q24.3</b>  | Deterioro cognitivo, anormalidad cerebral,  | ANKRD11<br>ZNF778                   | Microsupresión          |
| <b>17q12</b>    | Macrocefalia, deterioro neurocognitivo.   | HNF1B                               | Deleción                |
| <b>20q13.12</b> | Liberaciones de glutamato en la sinapsis.   | RIMS4                               |                         |
| <b>22q11.2</b>  | Física, conductual, comunicación social, deficiencias cognitivas.   |                                     | Deleción                |
| <b>22q13</b>    | Déficits cognitivos, síntomas autistas conductuales, problemas de lenguaje y comunicación social.   | SHANK3                              | Deleción                |
| <b>Xq27.3</b>   | Función sináptica en el cerebro.(7)   | FMR1                                |                         |

**Tabla 2.** Locus cromosómico asociado al TEA y sus correspondientes afectaciones.(7)

La **UBE3A** participa en la vía de degradación de proteínas en las neuronas, en el mantenimiento de la plasticidad postsináptica y en la densidad de la columna dendrítica. El gen UBE3A/E6AP se presenta alterado en el **Síndrome de Angelman**,

que es causado por la pérdida materna del cromosoma 15q11-q13(7), se observa del 2-4% de los casos y los síntomas más comunes son hiperactividad y aleteo de manos, discapacidad intelectual, convulsiones, estrabismo, epilepsia, y además, presentan muy baja habilidad lingüística(9).

#### **4.1.3. Desregulación epigenética subyacente**

Los mecanismos epigenéticos regulan la expresión genética y la estructura de la cromatina sin alterar la secuencia de ADN. Además, recientemente se ha observado una mutación específica en genes relacionados con la regulación epigenética en pacientes con TEA, de manera que también son una causa importante en el desarrollo de este trastorno.

Los mecanismos epigenéticos moleculares involucrados son la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante. (7)

##### **4.1.3.1.METILACIÓN DEL ADN**

Un estudio realizado por Wang y col. mostró que existen patrones de metilación de ADN variantes en gemelos monocigóticos con TEA.(7) Entre las regiones metiladas destacan:

- |          |          |
|----------|----------|
| - GABRB3 | - SNRPN  |
| - AFF2   | - SNURF  |
| - NLGN2  | - UBE3A  |
| - JMJD1C | - KCNJ10 |

##### **4.1.3.1.1. MECP2 (Proteína de unión metil-CpG 2)**

Es un regulador epigenético muy importante en el desarrollo del cerebro humano y es muy abundante en el SNC. Actúa como activador y represor de la transcripción.

Además, se conocía ya previamente que el **síndrome de duplicación de MeCP2** (sobreexpresión a través de la duplicación de genes) y el **síndrome de Rett** (pérdida de expresión por mutación) causan trastornos de conducta social parecidos a los de TEA. Pero se realizaron nuevos estudios que además de respaldar este fenómeno,

descubrieron una sobreexpresión (> 1,5 veces) de MeCP2 en sangre periférica de pacientes con TEA y la unión de esta proteína a sus genes objetivo. A su vez, se observó que esta proteína recluta los remodeladores de cromatina que puedan reprimir estos genes.

También se descubrió una unión de la proteína MeCP2 a las regiones promotoras 5hmC / 5mC de los genes GAD1 y RELN, los cuales actúan negativamente en los cerebros postmortem de pacientes con TEA. (7)

#### 4.1.3.1.2. OXTR (Receptores de oxitocina)

Es un receptor acoplado a la proteína G y se une a la oxitocina, modulando el estrés, la ansiedad, la memoria social y el comportamiento materno-descendiente.

Los estudios realizados afirman que el aumento de la metilación del ADN (hipermetilación) en la región reguladora produce un silenciamiento genético. Y se demostró que los adultos con TEA, efectivamente, presentaban metilación de CpG 16 (región reguladora), la cual está correlacionada con las habilidades de comunicación e interacción social. (7)

#### 4.1.3.1.3. SHANK 3

Se trata de un gen que actúa sobre la morfología de la columna dendrítica y en la transmisión sináptica. Su expresión está regulada por la isla metílica CpG, por tanto, se ve afectada también por su hipermetilación. (7)

| Genes        | Función  | Posibles mecanismos epigenéticos  |
|--------------|--|---|
| <b>MeCP2</b> | Codifica una proteína de unión a metilo que se une a la región metilada del ADN y silencia el gen. Tiene un papel en el desarrollo sináptico y la plasticidad sináptica a largo plazo. | Regulación MeCP2 de otros genes a través de la epigenética: reclutamiento de correpresores, bucle de cromatina. |



|               |  |  |
|---------------|--|--|
| <b>UBE3A</b>  | Conocido por su papel en el síndrome de Angelman.  | La pérdida de la impresión de una copia y la producción de ARN antisentido que se une a UBE3A y ARNm previene la traducción. |
| <b>OXTR</b>   | Receptor acoplado a proteína G para oxitocina. Modula: estrés, ansiedad, memoria social, comportamiento materno-descendiente, etc. | Hipermetilación y silenciamiento. Expresión disminuida de OXTR.  |
| <b>SHANK3</b> | Efecto sobre la morfología de la columna dendrítica y la transmisión sináptica.  | La expresión de SHANK3 estaba fuertemente regulada por la isla metílica CpG. (7)   |

**Tabla 3.** Metilación del ADN. (7)

#### 4.1.3.2. MODIFICACIÓN DE HISTONAS Y REMODELACIÓN DE CROMATINA

El estudio de la *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (7) afirma que el TEA está asociado a la desregulación de proteínas que controlan la modificación de histonas.

**H3K4me3** es una modificación epigenética de la proteína de empaquetamiento de ADN Histona H que participa en la formación de cromatina abierta y en la activación genética y juega un papel importante en la regulación de la diferenciación, el crecimiento y la plasticidad que son necesarios para el aprendizaje y la memoria del hipocampo. Por ello, se han realizado recientemente estudios que afirman que los cambios de niveles de H3K4me3 producidos en las neuronas se correlacionan con el TEA.

Otras modificaciones epigenéticas relacionadas con el desarrollo de TEA son:

- **KDM5C**: participa en la regulación de la transcripción y la remodelación de la cromatina. Asociada a la discapacidad intelectual y conducta autista.

- **HIST1H1E**: encargada de organizar la estructura de la cromatina de orden superior y de regular la transcripción genética.
- **CHD8**: codifica las helicasas dependientes de ATP, las cuales están involucradas en la remodelación de la cromatina. Produce una inhibición de los genes objetivo de Wnt-  $\beta$ -catenina, y muchos de los genes objetivo CHD8 incluyen genes de riesgo de TEA.
- **ARID1B, ADNP y BCL11A**: codifican proteínas que interactúan directamente con miembros de SWI/SNF humano dependiente de ATP y participan en la remodelación de la cromatina. Son esenciales para la autorrenovación del progenitor neural, la sinaptogénesis, la diferenciación neural, la apoptosis y el desarrollo cognitivo. Se encuentran frecuentemente mutados en el TEA. (7)

| Genes           | Función  | Posibles mecanismos epigenéticos   |
|-----------------|--|--|
| <b>KDM5C</b>    | Altera el estado epigenético, que está asociado con la discapacidad intelectual y el comportamiento autista frecuente.                 | Participa en la regulación de la transcripción y la remodelación de la cromatina.                              |
| <b>HIST1H1E</b> | Asociado con las características de TEA y trastornos intelectuales.  | Organizar la estructura de cromatina de orden superior y la regulación de la transcripción génica.             |
| <b>CHD8</b>     | Inhibe los genes objetivo de Wnt / $\beta$ -catenina, y muchos de los genes en los objetivos CHD8 incluyen genes de riesgo de autismo. | Codifica helicasas dependientes de ATP que generalmente están involucradas en la remodelación de la cromatina. |
| <b>ARID1B</b>   | Un componente del complejo de remodelación de cromatina SWI/SNF humano dependiente de ATP.   | Participa en la remodelación de la cromatina.  |
| <b>BCL11A</b>   | Codifica proteínas que interactúen directamente con miembros de SWI / SNF.   | Participa en la remodelación de la cromatina.  |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| <b>ADNP</b> | Codifica proteínas que interactúan directamente con miembros de SWI / SNF. | Participa en la remodelación de la cromatina. (7) |
|-------------|--|---|

**Tabla 4.** Modificación de histonas.(7)

#### 4.1.3.3.ARN NO CODIFICANTE

Los microARN (miARN) son moléculas cortas (15-22 nucleótidos) de ARN no codificante que controlan la expresión de muchos genes a nivel postranscripcional. Participa también en la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y el desarrollo. La mitad de ellos se expresan en el cerebro y la desregulación de su síntesis conduce a trastornos de neurodesarrollo. (7)

| Genes        | Función   | Posibles mecanismos epigenéticos   |
|--------------|---|--|
| <b>MiARN</b> | La desregulación de la síntesis de mi ARN conduce a trastornos del neurodesarrollo. | Regulador epigenético que controla la expresión de muchos genes a nivel post-transcripcional al bloquear la síntesis de proteínas o la degradación de ARNm.(7) |

**Tabla 5.** MicroARN. (7)

#### 4.2.Factores ambientales y prenatales

Aunque el principal factor causante del TEA sea de origen genético, los factores ambientales también influyen de manera importante en el desarrollo de TEA.

La mayoría de los factores ambientales que pueden producir TEA se dan en el periodo prenatal, ya que, durante el embarazo, el cuerpo maternal está inmunosuprimido, produciendo un aumento de la susceptibilidad de la madre y el feto a los agentes infecciosos. (7)

#### ***4.2.1. Infección viral***

Las enfermedades infecciosas que contribuyen al desarrollo del TEA cuando se contraen en el primer trimestre de embarazo son: **rubeola, paperas, neumonía, sarampión, varicela y varicela zoster, influenza, sífilis** y el **virus del herpes simple**. Además, el **citomegalovirus** es otra enfermedad infecciosa que padecida por la madre puede producir TEA en el descendiente, ya que causa un daño neurológico permanente en aproximadamente el 10-20%(7).

Se han realizado estudios con animales que demuestran que las infecciones maternas producen una activación del sistema inmunitario, afectando de esta forma en el desarrollo neurológico del feto a través de la **citonina interleucina-6**(10).

Por otra parte, se han sugerido otras causas como la infección bacteriana durante el segundo trimestre de embarazo afectando a los lactantes y las enfermedades autoinmunes de los padres, pero aún se encuentran en estudio(7).

#### ***4.2.2. Edad de los progenitores***

Otro factor ambiental que contribuye de manera notable al desarrollo del TEA es la edad de los progenitores. Existe un estudio realizado por Sandin et al. en el que se analizó la relación entre la **edad materna** y el autismo demostrando que existe menos riesgo cuando la madre es menor de 20, y mayor a partir de los **35** años de edad(7).

Adicionalmente, un estudio realizado por Reichenberg y col.(11) que afirmaba que el riesgo comienza a aumentar a la edad materna de **30** años; y a partir de **55** años de edad, el riesgo era al menos el doble que el existente en menores de 50 años.

En conclusión, la edad avanzada de los progenitores está asociada con un mayor riesgo de TEA.

#### ***4.2.3. Deficiencia de zinc***

El zinc es un oligoelemento esencial que apoya el crecimiento y desarrollo del feto durante la gestación y el desarrollo de los niños. Por tanto, una deficiencia prolongada de zinc durante el embarazo puede provocar una disfunción diversa del desarrollo neurológico durante el crecimiento fetal.

Las proteínas sinápticas tienen una función clave para que se produzca la sinapsis. Las **proteínas ProSAP/Shank** funcionan como moléculas de andamiaje para la interacción entre las proteínas en la densidad postsináptica, y su localización está inducida por altos niveles de zinc. Estas proteínas tienen un motivo alfa estéril C-terminal al que pueden unirse las moléculas de zinc.

Por lo tanto, una deficiencia de este oligoelemento impediría que las proteínas ProSAP/Shank dependientes de zinc realicen correctamente su función de andamio, produciéndose defectos sinápticos y conduciendo así al desarrollo del TEA. (7)

La relación causal entre la deficiencia de zinc y el autismo se encuentra en estudio y es controvertida a pesar de investigaciones estadísticas que refuerzan esta hipótesis.

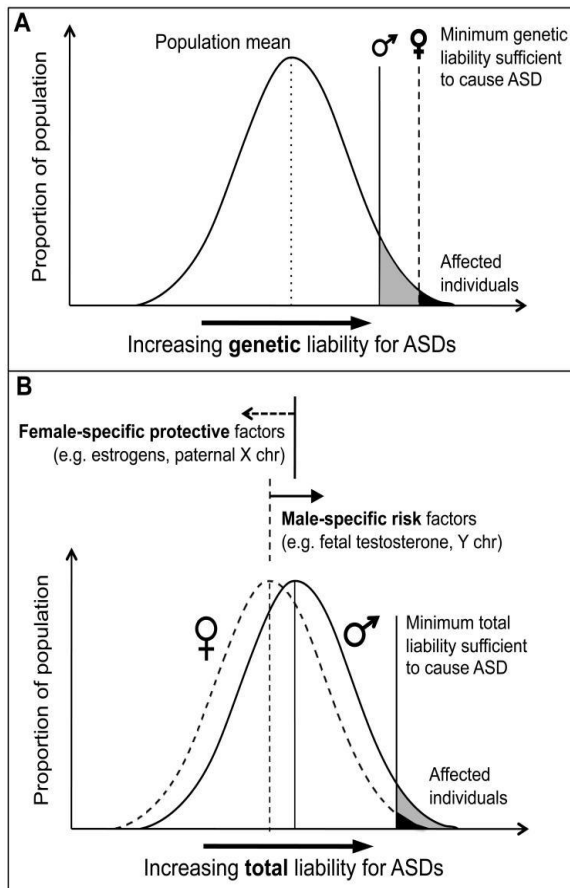
#### **4.3.Influencia del sexo**

En numerosos estudios se ha observado que la probabilidad de una persona para padecer TEA es notablemente más elevada para las personas de **sexo masculino** respecto al femenino con un ratio de 4:1 (M:F).

Según una revisión de 1999(12), la diferencia es más representativa en los casos de autismo de alto funcionamiento (6:1), mientras que en los casos en los que el autismo cursa con una discapacidad intelectual grave existe más igualdad entre ambos sexos, con una proporción de 1,7:1. Entre los numerosos estudios realizados en Boston y en Finlandia entre otros, se encuentran resultados muy dispares entre las distintas poblaciones, pero en todos ellos queda reflejado que TEA está siempre sobrerrepresentado en hombres en comparación con las mujeres. (13)

Las teorías biológicas para esta diferencia entre ambos sexos se basan en un modelo de **responsabilidad multifactorial de umbral múltiple**, en el que las mujeres presentan un umbral más elevado para alcanzar el estado de afecto. Es decir, es probable que las mujeres con TEA tengan una carga mutacional heredable más alta que los hombres (Figura 1). Esto sugiere que los familiares de probandos femeninos tendrían más riesgo de tener TEA en comparación con los probandos masculinos.

- A) La responsabilidad genética de TEA se distribuye de forma normal en la población y la carga genética mínima para causar TEA (umbral de responsabilidad) en las mujeres es mayor que en los hombres.
- B) La responsabilidad total de TEA se distribuye en la población. Los factores específicos de la mujer desplazan la distribución de responsabilidad total de las mujeres, mientras que los factores específicos de los hombres desplazan la distribución de los hombres hacia un solo umbral. (13)



**Figura 1.** Responsabilidad multifactorial de umbral múltiple.

Un estudio realizado recientemente de más de 9000 pares de gemelos dicigóticos (Angelica Ronald, 13 de diciembre de 2012) muestra que los hermanos de mujeres con TEA presentan síntomas autistas que son significativamente mayores que los hermanos de hombres autistas. Por esta razón, existe la firme sospecha de la existencia de factores protectores femeninos. (13)

Por otra parte, existen estudios que apoyan la hipótesis de que el aumento de los **niveles de testosterona fetal** durante la gestación predispone al cerebro a un fenotipo hipermasculino cognitivo y neuroanatómico, es decir, se produce una hipermasculinización cognitiva en los TEA(13). Una revisión reciente realizada por Geier et al. sugiere que el hiperandrogenismo podría ser un factor de riesgo significativo para TEA, aunque sería necesaria una evaluación más frecuente de los niveles de testosterona en los casos de TEA para verificar la frecuencia de este factor

de riesgo y evaluar la efectividad de la terapia antiandrogénica para tratar a los sujetos diagnosticados con TEA(14).

Actualmente, no existe evidencia científica sobre si estas diferencias están relacionadas con el funcionamiento intelectual o con los métodos de verificación para el diagnóstico de TEA. Los estudios más recientes observan un aumento en la proporción de mujeres autistas en los últimos años, pero sigue en discusión si las mujeres presentan un genotipo diferente al de los hombres. Por esta razón, se necesita realizar más investigaciones para describir con certeza los principales factores causantes de estas diferencias entre ambos sexos (13).

#### **4.4. Vacunas e intoxicaciones.**

En febrero de 2010, la revista *The Lancet* publicó un artículo de Wakefield y otros coautores del Royal Free Hospital y de la Facultad de Medicina de Londres afirmando que la **vacuna triple vírica** (rubéola, sarampión y paperas) había provocado afectaciones intestinales y algunos trastornos del desarrollo como el autismo en los 12 niños que participaban en el estudio. Alegaba que los trastornos intestinales eran los responsables de la aparición de los trastornos del desarrollo debido a un déficit funcional de vitamina B12, dando así lugar a una insuficiente síntesis de mielina.

Este artículo provocó un rechazo inmediato a la vacuna, ya que los primeros síntomas del TEA coinciden en el tiempo con la administración de la vacuna. Sin embargo, se trata de una coincidencia y no de una causa, como fue demostrado 6 años después cuando el General Medical Council admite que el estudio no estaba realizado de forma correcta y que, por tanto, no es válido. (15)

Por otra parte, el Instituto de Medicina (IoM) niega la posible asociación entre el autismo y la vacuna triple vírica tras analizar un total de 16 estudios publicados alegando lo contrario, por ejemplo, el estudio de Peltola, publicado 3 meses después del artículo de Wakefield. A su vez, hay evidencia científica que niega la relación causal entre la existencia del RNA del virus del sarampión en el tejido intestinal y la aparición del autismo. (15,16)

En cambio, las sospechas más recientes sobre la relación entre las vacunas y el TEA hablan de toxicidad provocada por **timerosal**. El timerosal es un compuesto que contiene etilmercurio y se utiliza para evitar el crecimiento de bacterias y hongos en algunas vacunas inactivadas (con virus muertos) que se suministran en viales multidosis desde 1930 (1,15). Esta relación causal es rechazada por IoM en 2004. El etilmercurio es de gran tamaño molecular y carece de transportador hasta el cerebro; con lo que el componente tóxico sería el metilmercurio según un informe dado por la Environmental Protection Agency (EPA). (15,16)

Además, en las catástrofes por intoxicación masiva por mercurio en Minamata y Niigata en Japón o en Irak, Pakistán, Guatemala y China, no se ha encontrado ningún incremento del número de casos de TEA. Para concluir, en junio de 2002, la OMS a través del Global Advisory Committee on Vaccines Safety, basado en dos estudios importantes realizados en Reino Unido, demuestra que no existe ninguna evidencia de toxicidad provocada por la administración de vacunas que contienen timerosal en niños o adultos (15).

| Signos / síntomas              | Autismo                                    | Intoxicación por mercurio             |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|
| <b>Signos/síntomas motores</b> | Movimientos estereotipados                 | Ataxia, disartria.                    |
| <b>Visión</b>                  | Sin alteraciones                           | Alteración del campo visual.          |
| <b>Lenguaje</b>                | Retardo en el lenguaje, ecolalia.          | Disartria                             |
| <b>Sensorial</b>               | Hipersensibilidad                          | Neuropatía periférica                 |
| <b>Psiquiátricos</b>           | Alejamiento social, resistencia al cambio. | Psicosis tóxica, depresión, ansiedad. |
| <b>Tamaño de cabeza</b>        | Grande                                     | Pequeño (15)                          |

**Tabla 6.** Signos y síntomas característicos en el TEA y en la intoxicación por mercurio.(15)

Como conclusión, la Asociación Española de Profesionales del Autismo (AETAPI) y la Confederación Autismo España (17) realizaron un documento de posicionamiento en el que rechazan rotundamente la relación entre la vacuna triple vírica y el trastorno autista.



#### 4.5.Otros factores de riesgo en estudio

Existen autores, como Vargas y Navas, que defienden la teoría psicógena para explicar la etiología del TEA, apoyando el concepto de “**autismo inducido**”. Consiste en la idea de que el niño nace sin el trastorno, pero las primeras pautas de crianza pueden desencadenar la aparición de síntomas del TEA en el caso de ser incorrectas, por tanto, supone una alta influencia de los padres. Sin embargo, esta teoría carece de bases científicas y empíricas comprobables. (18)

Por otro lado, se conoce que la suplementación de la **vitamina D** durante el embarazo condiciona el desarrollo del SNC. Además, según estudios con animales e *in vitro*, su deficiencia provoca anomalías similares a las observadas en personas con TEA. por lo tanto, la deficiencia de VD podría ser un factor de riesgo del TEA por la razón de que esta vitamina se encuentra distribuida por los tejidos nerviosos, influyendo en el funcionamiento del sistema nervioso tanto en el desarrollo como en la madurez. Sin embargo, no hay recogidos los datos suficientes para obtener una conclusión fiable acerca de la vulnerabilidad del feto durante su desarrollo en caso de déficit de VD. (19)

Además, se sabe que los **fármacos agonistas del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico (B2AR)** atraviesan la barrera placentaria y pueden afectar a las neuronas en desarrollo del feto. Se realizó un estudio de casos y controles en Dinamarca que presenta la posible asociación del consumo de estos fármacos **durante el embarazo** con un mayor riesgo de TEA. (20)

Por otra parte, la **disfunción tiroidea materna** parece afectar negativamente en el desarrollo neurológico del feto según recientes investigaciones epidemiológicas. Efectivamente, según el estudio realizado por Rotem RS y col.(21), los niños cuyas madres presentaban disfunción tiroidea tenían un mayor riesgo de TEA comparado con los niños cuyas madres no tenían hipotiroidismo. Además, afirmó que tanto la concentración de hormonas tiroideas gestacionales maternas como los medicamentos utilizados en su tratamiento no influían causalmente en el TEA.

Por último, estudios recientes afirman que la **exposición prenatal al alcohol** produce cambios en la morfología facial, pero estos cambios no se asociaron con alteraciones conductuales y cognitivos. (22)

#### **4.6. Factores protectores / recomendaciones para reducir el número de casos.**

Como hemos visto, el conocimiento sobre los factores de riesgo tanto genéticos como ambientales está aumentando, pero los conocimientos aún no son suficientes para garantizar una protección para el TEA. Sin embargo, existen algunos datos que sugieren una posible medida de prevención que debe continuar en estudio.

Algunos elementos de la **dieta materna** como los **ácidos grasos**, la **vitamina D** y el **hierro** parecen contrarrestar el desarrollo de este trastorno ya que participan activamente en el desarrollo neurológico del feto. Por lo tanto, debe de evitarse el déficit de éstos:

- Estudios asocian una disminución del 40% en el riesgo de TEA a una ingesta diaria de **ácido fólico**  $\geq 600$   $\mu\text{g}$  durante el primer mes de embarazo en madres con deficiencia significativa de ácidos grasos. Así como también existen estudios que relacionan la suplementación con vitamina D y hierro durante la gestación con un menor prevalencia. (23)
- Existe un estudio (24) que relaciona la disminución del riesgo de TEA con una dieta materna rica en **ácidos grasos poliinsaturados**, sobre todo los omega-3.

Otro factor que podría tener un papel importante como agente protector para el TEA es la **lactancia materna**. Los niños con TEA tienen reducido el número de bifidobacterias y lisozimas a lo largo del tracto digestivo, y además presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias en el plasma. Estos datos señalan a la leche materna como posible factor protector porque contiene bifidobacterias, lisozimas y citocinas antiinflamatorias.

Por otra parte, el consumo de la hormona **melatonina** podría ser un factor neuroprotector, ya que frecuentemente su síntesis se observa afectada tanto en los pacientes con TEA como en sus madres. (23)

| Factores protectores<br>nutricionales | Periodo de exposición |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Ácido fólico $\geq 600 \mu\text{g}$   | Prenatal              |
| AG poliinsaturados                    | Prenatal              |
| Vitamina D                            | Prenatal              |
| Hierro                                | Prenatal              |
| Hierro + lactancia                    | Postnatal             |
| Melatonina                            | Prenatal              |
| Lactancia materna                     | Postnatal             |

**Tabla 7.** Factores protectores nutricionales.(23)

## 5. DISCUSIÓN Y/O CONCLUSIÓN

El Trastorno del Espectro Autista es un trastorno del neurodesarrollo de origen multifactorial y se encuentra actualmente en estudio.

Los estudios revisados presentan los cambios en la expresión genética que participan en el desarrollo neurológico como la principal causa. Las alteraciones genéticas predisponentes del TEA se localizan principalmente en seis cromosomas diferentes, entre los cuales el cromosoma 7 es el más significativo. En el cromosoma 7, las alteraciones se encuentran con más frecuencia en los loci RELN, IMMP2L, FOXP2 y RAY1/ST7, siendo todos ellos responsables de los trastornos del lenguaje en los pacientes autistas.

A su vez, estas alteraciones genéticas también podrían ser producto de la variación en el número de copias del genoma. Destaca el Síndrome de Angelman, presente el 2-4% de los casos de TEA, en el que se encuentra alterado el gen UBE3A/E6AP.

Por último, las alteraciones a nivel genético pueden ser causa de mecanismos epigenéticos moleculares como la metilación del ADN en los que influyen significativamente la proteína MECP2 (importante en el desarrollo neurológico), los receptores de oxitocina (modulan las habilidades de comunicación y de interacción social) y el gen SHANK 3 (participa en la transmisión sináptica); la desregulación de

proteínas que controlan la modificación de histonas y los microARN de ARN no codificante.

Por otra parte, los factores ambientales y prenatales también podrían influir de manera importante en el desarrollo del TEA. Entre estos factores destacan la deficiencia de zinc durante el embarazo, la edad avanzada de los progenitores y la infección viral en el segundo trimestre por citomegalovirus o en el primer trimestre por rubeola, paperas, neumonía, sarampión, varicela y varicela zoster, influenza, sífilis y el virus del herpes simple.

También se estudió la razón por la que el sexo masculino presenta una mayor prevalencia frente al femenino, siendo posiblemente que las mujeres presentan un umbral más elevado para padecer el trastorno. Además, se demuestra definitivamente que no existe relación causal entre la vacuna triple vírica y el TEA.

Actualmente se encuentran en estudio otros posibles factores influyentes para el TEA como el autismo “inducido” por el comportamiento de los padres, el déficit de vitamina D, el consumo de fármacos agonistas del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico durante el embarazo, la disfunción tiroidea materna y la exposición prenatal al alcohol.

En conclusión, los conocimientos sobre los factores de riesgo están siendo estudiados y están aumentando, pero aún no son suficientes para garantizar una protección frente al TEA. Sin embargo, existen algunos estudios que presentan como posibles medidas de prevención la lactancia materna y la ingesta adecuada de ácido fólico, AG poliinsaturados, hierro, vitamina D y melatonina durante el embarazo.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud, Trastornos del Espectro Autista [Internet]. Who.int; 2019 [actualizado 2019 Nov 7; citado 2020 Mar 14]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
2. Mayo Clinic, Autism spectru disorder - Symptoms and causes [Internet]. Mayoclinic.org; 2018 [actualizado 2018 Ene 6; citado 2020 Mar 14]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/autism-spectrum-disorder/symptoms-causes/syc-20352928>
3. Jibson MD y Seyfried LS. Manual Diagnóstico y Clínico de los Trastornos Mentales (DSM-5). 5ª edición. Universidad de Michigan, Ann Arbor, EE.UU: American Psychiatric Association; 2013. [citado 2020 Mar 14].
4. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatric Research. Nature Publishing Group [Internet]. 2009 [citado 2020 Mar 17]; 65:591–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19218885>
5. Fombonne E. The prevalence of autism. Journal of the American Medical Association [Internet]. 2003 Jan 1 [citado 2020 Abr 28];289(1):87–9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/195670>
6. Confederación Autismo España [Internet]. Hablamos del Estudio Sociodemográfic. Madrid: Autismo España; 2014 [actualizao 14 Ene 2019; citado 2020 Mar 21]. Disponible en: <http://autismo.org.es/actualidad/articulo/hablamos-del-estudio-sociodemografico>
7. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. J Clin Med [Internet]. 2020 Mar 31 [citado 2020 Abr 3];9(4):966. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/966>
8. Hervas A, Matthews N, Palferman S, Wallace S, Aubin A, Michelotti J, et al. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. Hum Mol Genet [Internet]. 1998 Mar [citado 2020 Abr 3];7(3):571–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9546821>

9. Oviedo N, Apolinar LM, de la Chesnaye E, Guerra C. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Masson-Doyma México, S.A. 2015 Jan. [citado 2020 Mar 21];72. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1665-11462015000100004&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1665-11462015000100004&lng=es&nrm=iso)
10. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci* [Internet]. 2007 Oct 3 [citado 2020 Abr 10]; 27(40):10695–702. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913903>
11. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006 Sep 1 [citado 2020 Mar 19];63(9):1026–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953005>
12. Fombonne E. The epidemiology of autism: A review. *Psychol Med* [Internet]. 1999 [citado 2020 Mar 30];29(4):769–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473304>
13. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. 2013 Abr [Citado 2020 Abr 19]; 26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406909>
14. Geier DA, Kern JK, King PG, Sykes LK, Geier MR. An evaluation of the role and treatment of elevated male hormones in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* [Internet]. 2012 [citado 2020 Mar 30];72:1–17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508080>
15. Segura A. La supuesta asociación entre la vacuna triple vírica y el autismo y el rechazo a la vacunación. *Gac Sanit* [Internet]. 2012 Jul [citado 2020 Mar 5];26(4):366–71. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112012000400012](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112012000400012)
16. Immunization Safety Review Committee [Internet]. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. 2004 [citado 2020 Mar 7]: 214. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669467>

17. Confederación Autismo España [Internet]. Madrid: Autismo España; 2014 [citado 2020 Abr 12]. Disponible en: <http://www.autismo.org.es/>
18. García A, Alpízar OA, Díaz G. Vista de Autismo: Revisión Conceptual. Boletín Científico de la Escuela Superior de Atotonilco de Tula [Internet]. 2019 [citado 2020 Abr 16];11:26-31. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/atotonilco/article/view/3693/5868>
19. Principi N, Esposito S. Vitamin D Deficiency During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. Frontiers in Psychiatry. Frontiers Media S.A. [Internet]. 2020 [citado 2020 Abr 16];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006052/>
20. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Michael Y, Newschaffer CJ, Mortensen EL. In utero exposure to  $\beta$ -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. Pediatrics [Internet]. 2016 Feb 1 [citado 2020 Abr 16];137(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738885>
21. Rotem R, Chodick G, Davidovitch M, Koren G, Shalev V, Nguyen V, et al. Maternal Thyroid Anomalies and Risk of Autism Spectrum Disorders. ISEE Conf Abstr [Internet]. 2018 Sep 24 [citado 2020 Abr 16];2018(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251066>
22. Tan DW, Foo YZ, Downs J, Finlay-Jones A, Leonard H, Licari MK, et al. A preliminary investigation of the effects of prenatal alcohol exposure on facial morphology in children with Autism Spectrum Disorder. Alcohol [Internet]. 2020 Mar 31 [citado 2020 Abr 16]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32243902>
23. Emberti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, et al. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. J Clin Med [Internet]. 2019 Feb 8 [citado 2020 Abr 16];8(2):217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30744008>
24. Lyall K, Munger KL, O'Reilly ÉJ, Santangelo SL, Ascherio A. Maternal

dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. Am J Epidemiol [Internet]. 2013 Jul 15 [citado 2020 Abr 20];178(2):209–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813699>